

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kepivance 6,25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 6,25 mg palifermiinia.

Palifermiini on ihmisen keratinosyyttikasvutekijä (KGF), joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -bakteerissa.

Käyttövalmiiksi saatettu Kepivance-injektioliuos sisältää palifermiinia 5 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).

Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kepivance on tarkoitettu aikuisten suun mukosiitin vähentämiseen ja lievittämiseen ja sen keston lyhentämiseen, kun potilaat saavat pahanlaatuisiin verisairauksiin myeloablatiivista radiokemoterapiaa, joka aiheuttaa yleisesti vaikeaa suun mukosiittia ja vaatii autologisen hematopoieettisten kantasolujen siirron.

4.2 Annostus ja antotapa

Kepivance-hoito on toteutettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset

Suosittelut Kepivance-annostus on 60 mikrogrammaa/kg/vrk bolusinjektiona laskimoon kolmena peräkkäisenä päivänä ennen myeloablatiivista radiokemoterapiaa ja kolmena peräkkäisenä päivänä hoidon jälkeen, yhteensä kuusi annosta. Viimeisen ennen myeloablatiivista kemoterapiaa annettavan Kepivance-annoksen ja ensimmäisen myeloablatiivisen radiokemoterapian jälkeen annettavan Kepivance-annoksen välillä on oltava vähintään seitsemän päivää.

Ennen myeloablatiivista radiokemoterapiaa: Kolme ensimmäistä annosta annetaan ennen myeloablatiivista hoitoa siten, että kolmas annos annetaan 24–48 tuntia ennen myeloablatiivisen radiokemoterapian antamista.

Myeloablatiivisen radiokemoterapian jälkeen: Kolme viimeistä annosta annetaan myeloablatiivisen radiokemoterapian jälkeen siten, että ensimmäinen näistä annoksista annetaan hematopoieettisten kantasolujen jälkeen mutta samana päivänä kantasoluinfuusion kanssa ja vähintään seitsemän vuorokautta edellisen Kepivance-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kepivance-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Valmistetta on määrättävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu iäkkäillä. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksen muuttamisesta.

Antotapa

Laskimoon.

Huonon paikallisen siedettävyytensä vuoksi Kepivance-valmistetta ei pidä antaa ihon alle.

Käyttövalmista Kepivance-liuosta ei pidä jättää huoneenlämpöön yli tunnin ajaksi, ja se on suojattava valolta. Ennen kuin annat lääkkeen, tarkista silmämääräisesti, ettei liuoksen väri ole muuttunut eikä se sisällä hiukkasia, ks. kohta 6.6.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle tai *Escherichia coli* -peräisille proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö solunsalpaajahoidon kanssa

Kepivance-valmistetta ei pidä antaa solunsalpaajaa edeltävien 24 tunnin aikana, solunsalpaajainfuusion aikana eikä 24 tunnin aikana solunsalpaajan jälkeen. Suun mukosiitit vaikeutuivat ja pitkittyivät kliinisessä tutkimuksessa, jossa Kepivance annettiin solunsalpaajaa edeltäneiden 24 tunnin aikana.

Samanaikainen hepariinin käyttö

Jos laskimokanyylin aukipitämiseen on käytetty hepariinia, se on huuhdeltava natriumkloridiliuoksella ennen Kepivance-valmisteen antamista ja sen jälkeen (ks. kohta 6.2).

Näöntarkkuus

KGF-reseptorien tiedetään ilmentyvän silmän mykiössä. Palifermiinin kaihia aiheuttavaa vaikutusta ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.1). Pitkäaikaisvaikutuksia ei vielä tunneta.

Pitkäkestoinen turvallisuus

Kepivance-hoidon pitkäaikaista turvallisuutta ei ole täysin selvitetty suhteessa seuraaviin muuttujiin: kokonaiselinaikaan, elinaikaan ilman taudin etenemistä (PFS) ja sekundaarisiiin pahanlaatuisiin sairauksiin.

Muut kuin pahanlaatuiset verisairaudet

Kepivance on kasvutekijä, joka stimuloi KGF-reseptoria ilmentävien epiteelisolujen lisääntymistä. Kepivance-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu muissa KGF-reseptoria ilmentävissä syöpäsairauksissa kuin pahanlaatuisissa verisairauksissa. Palifermiinia ei siis tule antaa potilaille, joilla on diagnosoitu muu kuin pahanlaatuinen verisairaus tai joilla epäillään sellaista.

Suuriannoksiseen melfalaaniin esihoidona liittyvä tehottomuus ja infektoriski

Markkinoilletulon jälkeen tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa multipplel myeloomaa sairastaville potilaille annettiin kemoterapiaesihoidona melfalaania 200 mg/m² ja palifermiinia siten, että viimeisimmän kemoterapiaa edeltävän ja ensimmäisen kemoterapian jälkeen annetun palifermiiniannoksen väli oli neljä päivää, palifermiini ei vaikuttanut vakavan suun mukosiitin esiintymistiheyteen tai kestoon plaseboon verrattuna.

Lisäksi potilailla, jotka saivat palifermiinia ennen kemoterapiaa ja sen jälkeen, oli suurempi infektoriski (49,5 %) verrattuna plasebo saaneisiin potilaisiin (24,6 %). Plaseboryhmään verrattuna ryhmällä, jonka potilaat saivat palifermiinia ennen kemoterapiaa ja sen jälkeen, esiintyi enemmän herpesvirusinfektioita (9 % vs 0 %), suun sieni-infektioita (7 % vs 2 %) ja sepsistä/septistä sokkia (12 % vs 2 %).

Palifermiinin teho ja turvallisuus on todistettu vain koko kehon sädehoitoa ja suuriannoksista kemoterapiaa (syklofosfamidi ja etoposidi) sisältävän autologisen hematopoieettisen kantasolujen siirron esihoidon yhteydessä (ks. kohta 5.1). Palifermiinia ei tule käyttää pelkästään kemoterapiaa sisältävän myeloablatiivisen esihoidon yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Kepivance on proteiini, yhteisvaikutusten vaara muiden lääkevalmisteiden kanssa on vähäinen.

Saadut *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimustulokset viittaavat siihen, että palifermiini sitoutuu sekä fraktioimattomiin että pienimolekyylisiin hepariineihin. Kahdessa tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, Kepivance-valmisteen ja hepariinin antaminen samanaikaisesti aiheutti noin viisi kertaa suuremman systeemisen altistuksen palifermiinille pienemmän jakaantumistilavuuden vuoksi. Palifermiinin farmakodynaaminen vaikutus, mitattuna Ki67-ekspression muutoksena, oli tavallisesti pienempi, kun valmistetta annettiin hepariinin kanssa, mutta tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä. Palifermiinin antaminen ei kuitenkaan vaikuttanut hepariinin antikoagulaatiovaikutukseen kokeellisissa olosuhteissa (yksi annos, subterapeutin annosohjelma). Koska potilaista on tietoja niukasti, hepariineja on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat palifermiinia, ja asianmukaisia verenhyytymistestejä on suoritettava hoidon seuraamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kepivance-valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeissa on havaittu reproduktiotoksisia ja alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisalkioon tai -sikiöön kohdistuvaa vaaraa ei tunneta. Kepivance-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Kepivance ihmisen rintamaitoon. Siksi Kepivance-valmistetta ei pidä antaa imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Rottatutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia reproduktiivisuuteen/hedelmällisyyteen, kun käytetyt enimmäisannokset olivat 100 mikrog/kg/vrk. Systemistä toksisuutta (kliinisiä merkkejä ja/tai muutoksia painossa) ja haittavaikutuksia urosten ja naarasten hedelmällisyyteen havaittiin, kun annokset olivat ≥ 300 mikrog/kg/vrk (5 kertaa korkeampia kuin suositeltu annos ihmisille).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustiedot perustuvat satunnaistettuihin lumekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin ja yhteen farmakokineettiseen tutkimukseen potilailla, joilla oli pahanlaatuisia verisairauksia, sekä markkinoilletulon jälkeiseen kokemukseen.

Yleisimmin raportoidut valmisteen haittavaikutukset (joita raportoitiin yli yhdellä potilaalla kymmenestä) ovat reaktiot, jotka viittaavat Kepivance-valmisteen farmakologiseen vaikutukseen ihoon ja ihon epiteelikerrokseen, esim. turvotus, mukaan lukien perifeerinen turvotus, ja suun alueen hypertrofia. Nämä reaktiot olivat vakavuudeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikkeitä ja korjautuvia. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli noin 6 vuorokautta ensimmäisten 3 peräkkäisen Kepivance-vuorokausiannoksen jälkeen ja mediaanikesto oli noin 5 vuorokautta. Kipu ja nivelkipu ovat muita yleisiä haittavaikutuksia, mikä on johdonmukaista sen kanssa, että Kepivance-hoitoa saaneet potilaat olivat saaneet vähemmän opioidianalgeetteja kuin lumella hoidetut potilaat (ks. taulukko 2). Palifermiiniin on myös liitetty yliherkkyyttä, kuten anafylaktisia reaktioita.

Taulukko 1. Haittavaikutukset, jotka esiintyivät kliinisissä tutkimuksissa tai jotka on raportoitu spontaanisti.

Taulukossa luetellut haittavaikutukset luokiteltiin esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Tuntematon:	Anafylaktinen reaktio/yliherkkyys
Hermosto	Hyvin yleinen: Yleinen:	Makuhäiriö Suun parestesia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: Tuntematon:	Suun limakalvojen hypertrofia / kielinystyjen hypertrofia, suun/kielen värimuutokset Kielen oireet (esim. punoitus, nystyrät), kielen turvotus
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen: Yleinen: Tuntematon:	Ihottuma, kutina ja punoitus Ihon hyperpigmentaatio Erythrodysaesthesia palmoplantaris eli käsi-jalka –oireyhtymä (tuntohäiriö, punoitus, kämmenien ja jalkapohjien turvotus)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen:	Nivelsärky

Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon:	Emättimen turvotus ja ulkosynnyttimien ja emättimen punoitus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: Yleinen: Tuntematon:	Turvotus, perifeerinen turvotus, kipu ja kuume Huulten turvotus, silmäluomien turvotus Kasvoturvotus, suun turvotus
Tutkimukset	Hyvin yleinen:	Kohonneet amylaasi- ja lipaasiarvot ¹

¹ Kepivance voi suurentaa joidenkin potilaiden lipaasi- ja amylaasiarvoja, mihin voi liittyä myös vatsakipua tai selkäsärkyä. Selviä haimatulehdustapauksia ei ole raportoitu tässä potilaspopulaatiossa. Kohonneiden amylaasiarvojen fraktiointi osoitti, että lisäys oli pääasiassa peräisin syljestä.

Hematopoeesi elpyi PBPC-infuusion jälkeen yhtä tehokkaasti Kepivance- ja lumeryhmissä, eikä taudin etenemisessä tai elinajassa havaittu eroja.

Annosta rajoittavaa toksisuutta havaittiin 36 prosentilla (5/14) niistä potilaista, jotka saivat kuusi kertaa 80 mikrogrammaa/kg/vrk laskimoon kahden viikon aikana (3 annosta ennen myeloablatiivista hoitoa ja 3 annosta hoidon jälkeen). Nämä tapahtumat vastasivat suositellun annostuksen yhteydessä esiintyneitä tapahtumia, mutta olivat yleisesti vaikeampia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin potilaille annettu Kepivance-annostus on ollut 80 mikrogrammaa/kg/vrk laskimoon kahden viikon aikana (3 annosta ennen myeloablatiivista hoitoa ja 3 annosta hoidon jälkeen).

Lisätietoja annosta rajoittavasta toksisuudesta ks. kohta 4.8.

Kahdeksalle terveelle tutkimushenkilölle annettiin 250 mikrogrammaa/kg kerta-annoksena laskimoon, eikä vaikeita tai vakavia haittavaikutuksia ilmaantunut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet. ATC-koodi: V03A F08.

Palifermiini on 140 aminohaposta muodostuva proteiini, jonka molekyylipaino on 16,3 kilodaltonia. Se poikkeaa ihmisen endogeenisestä KGF:stä siltä osin, että proteiinin stabiliteettia on parannettu poistamalla ensimmäiset 23 N-terminaalista aminohappoa on poistettu proteiinin stabiliteetin parantamiseksi.

Vaikutusmekanismi

KGF on proteiini, joka vaikuttaa epiteelisoluihin sitoutumalla spesifisiin solun pinnan reseptoreihin ja stimuloimalla siten proliferaatiota, erilaistumista ja solua suojaavien mekanismien säätelyä (up-regulation) (esim. antioksidatiivisten entsyymien induktiota). Endogeeninen KGF on

mesenkymaalisten solujen tuottama epiteelisoluspesifinen kasvutekijä, jonka vaikutus tehostuu luonnostaan epiteelikudoksen vaurioituessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveiden tutkimushenkilöiden epiteelisolujen proliferaatiota arvioitiin immunohistokemiallisella Ki67-värjäyksellä. Posken limakalvonäytteen Ki67-värjäyksessä todettiin kolminkertainen tai suurempi lisääntyminen kolmella kuudesta terveestä tutkimushenkilöstä, jotka saivat palifermiinia 40 mikrogrammaa/kg/vrk laskimoon kolmen vuorokauden ajan. Mittaus tehtiin 24 tunnin kuluttua kolmannesta annoksesta. Annoksesta riippuvaa epiteelisolujen proliferaatiota havaittiin 48 tunnin kuluttua annostelusta niillä terveillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat 120–250 mikrogrammaa/kg kerta-annoksena laskimoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Palifermiinin kliiniseen tutkimusohjelmaan kuului kolme satunnaistettua lumevalmiste- ja yksi farmakokineettinen tutkimus, joissa oli mukana 650 potilasta. Potilaat saivat pahanlaatuisiin verisairauksiin luuydintoksisesta hoitoa, joka vaati hematopoeettisten kantasolujen (HSC) siirron.

Palifermiinin teho ja turvallisuus osoitettiin satunnaistetussa, lumevalmiste- ja yksi farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat pahanlaatuisiin verisairauksiin (non-Hodgkin-lymfoomaan (NHL), Hodgkinin tautiin, akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML), akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (ALL), krooniseen myelooiseen leukemiaan (KML), krooniseen lymfaattiseen leukemiaan (KLL) tai multippeliin myeloomaan) suuriannoksista sytotoksista hoitoa, joka koostui fraktioidusta koko kehon sädetyksestä (kokonaisannos 12 Gy; päivät -8...-5), suuriannoksisesta etoposidista (60 mg/kg; päivä -4) ja suuriannoksisesta syklofosamidista (100 mg/kg; päivä -2), minkä jälkeen tehtiin perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) siirto. Tässä tutkimuksessa 212 potilasta sai satunnaistetusti joko palifermiinia tai lumevalmistetta. Palifermiinia annettiin päivittäin 60 mikrogrammaa/kg injektiona laskimoon kolmena peräkkäisenä päivänä ennen sytotoksisen hoidon aloittamista ja kolmena peräkkäisenä päivänä perifeerisen veren kantasoluinfuusion jälkeen. Viimeisen ennen hoitoa annetun annoksen ja ensimmäisen hoidon jälkeen annetun annoksen välissä oli yhdeksän päivää.

Tutkimuksen pääasiallinen tehon tulostapahtuma oli niiden päivien lukumäärä, joina potilailla esiintyi vaikeaa suun mukosiittia (vaikeusaste 3/4 Maailman terveysjärjestön (WHO:n) asteikolla). Muita tulostapahtumia olivat suun mukosiitin ilmaantuvuus, kesto ja vaikeusaste ja opioidianalgeettien tarve. Palifermiinia saaneilla potilailla ei havaittu viitteitä hematopoeesin hitaammasta elpymisestä lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna. Vastetta kuvaavat tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Suun mukosiitti ja sen kliiniset seurausvaikutukset – HSC-siirtotutkimus

	Lume n = 106	Palifermiini (60 mikrog/kg/vrk) n = 106	p-arvo*
WHO:n 3./4. asteen mukosiitin** esiintymispäivien mediaani (25., 75. persentiili)	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
WHO:n 3./4. asteen mukosiitin ilmaantuvuus	98 %	63 %	< 0,001
WHO:n 3./4. asteen mukosiitin esiintymispäivien mediaani (25., 75. persentiili) sairastuneilla potilailla	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
WHO:n 4. asteen mukosiitin ilmaantuvuus	62 %	20 %	< 0,001

	Lume n = 106	Palifermiini (60 mikrog/kg/vrk) n = 106	p-arvo*
WHO:n 2./3./4. asteen mukosiitin esiintymispäivien mediaani (25., 75. persentiili)	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioidianalgeettien käyttö mukosiitin hoidossa:			
Päivien mediaani (25., 75. persentiili)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Kumulatiivisen annoksen mediaani (25., 75. persentiili) (vastaa mg morfiinia)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Täydellistä parenteraalista ravitsemusta (TPN) saavien potilaiden osuus	55 %	31 %	< 0,001
Kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus	92 %	75 %	< 0,001

* Käyttäen Cochran-Mantel-Haenszelin (CMH) testiä tutkimuskeskuksen mukaan ositettuna.

** Suun mukosiitin vaikeusaste luokitettiin WHO:n mukaan: 1. aste = aristusta/punoitusta; 2. aste = punoitusta, haavaumia, pystyy syömään kiinteää ruokaa; 3. aste = haavaumia, vaatii pelkkää nestemäistä ravintoa; 4. aste = syöminen ei onnistu

Tässä III vaiheen kliinisessä tutkimuksessa potilaiden raportoimat tulokset suun ja kurkun aristuksesta ja sen vaikutuksista nielemiseen, juomiseen, syömiseen ja puhumiseen osoittivat, että palifermiinihoidosta oli merkittävää hyötyä. Nämä potilaiden raportoimat tulokset korreloivat voimakkaasti lääkärin arvioon suun mukosiitin vaikeusasteesta WHO:n luokituksen mukaan.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä satunnaistetussa, plasebo-kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin palifermiinin tehoa, kun sitä annettiin joko ennen kemoterapiaa (pre) tai ennen ja jälkeen kemoterapian (pre/post). Tutkimukseen kuului kolme hoitoryhmää, ja sen tarkoituksena oli verrata kutakin palifermiiniryhmää (pre ja pre/post) plaseboon.

Tässä tutkimuksessa multipplel myeloomaa sairastavat potilaat (n=281) saivat esihoitona melfalaania (200 mg/m²) ennen autologista hematopoeettisten kantasolujen siirtoa.

Ulsertatiivisen oraalisen mukosiitin esiintymistiheys oli 57,9 % plaseboryhmässä, 68,7 % ennen ja jälkeen kemoterapiaa palifermiinia saaneiden ryhmässä (pre/post) ja 51,4 % ennen kemoterapiaa palifermiinia saaneiden ryhmässä (pre). Kumpikaan palifermiinin kahdesta annostelusta ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon verrattuna. Vakavan (luokat 3 ja 4) oraalisen mukosiitin esiintymistiheydet kolmessa ryhmässä olivat 36,8 % plaseboryhmässä, 38,3 % ennen ja jälkeen kemoterapiaa palifermiinia saaneiden ryhmässä (pre/post) ja 23,9 % ennen kemoterapiaa palifermiinia saaneiden ryhmässä (pre). Tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja.

Palifermiinin kaihia aiheuttavaa vaikutusta ei voitu poissulkea alaryhmäanalyyseissä (n = 66; 14 lumeryhmässä, 52 palifermiiniryhmässä), jossa arvioitiin tehtyjä silmätutkimusten tuloksia. Potilaita seurattiin 12 kuukautta akuutin vaiheen jälkeen yllä mainitussa myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä tutkimuksessa. Ensisijainen päätetapahtuma oli harmaakaihin kehittyminen tai eteneminen 12 kuukauden kuluttua (mikä määritettiin $\geq 0,3$:n nousuksi LOCS III -pisteissä). Palifermiiniryhmän tutkimushenkilöille kehittyi harmaakaihi useammin kuin lumeryhmässä (28,6 % lumeryhmässä vs. 48,1 % palifermiiniryhmässä), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Vaikutuksia näköterävyyteen ei esiintynyt 6 tai 12 kuukauden jälkeen kummassakaan hoitoryhmässä. Potilaiden iät jakautuivat epätasaisesti ja iäkkäämpiä (> 65 vuotta) potilaita oli enemmän palifermiiniryhmässä.

Pediatriiset potilaat

Vaiheen I annoseskalaatiotutkimukseen osallistui 1-16-vuotiaita pediatria potilaita. Yhteensä 27 pediatria leukemiapotilasta satunnaistettiin saamaan 40, 60 tai 80 mikrogrammaa/kg/vrk

palifermiiniä kolmena päivänä ennen hematopoeettista kantasolusiirtoa ja kolmena päivänä sen jälkeen. Hoito-ohjelma sisälsi koko kehon sädehoidon, etoposidia ja syklofosfamidia. Vaikeaa suun limakalvotulehdusta esiintyi vähemmän potilailla, jotka saivat 80 mikrogrammaa/kg/vrk, mutta vaikutusta akuuttiin käänteishyljintään ei esiintynyt. Vaikka palifermiini oli turvallinen kaikilla testatuilla annoksilla, ihoreaktioiden esiintyvyys kasvoi annoksen suurenemisen myötä.

5.2 Farmakokinetiikka

Palifermiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkimushenkilöillä ja potilailla, joilla oli pahanlaatuisia verisairauksia. Palifermiini jakautui nopeasti ekstravaskulaarisiin kudoksiin laskimoon annettujen kerta-annosten jälkeen. Kerta-annosten suuruus oli 20–250 mikrogrammaa/kg (terveillä) ja 60 mikrogrammaa/kg (syöpäpotilailla). Potilailla, joilla oli pahanlaatuisia verisairauksia, V_{ss} -keskiarvo oli 5 l/kg, puhdistuman keskiarvo noin 1300 ml/h/kg ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 4,5 tuntia. Farmakokinetiikka oli jokseenkin annoslineaarinen, kun terveille tutkimushenkilöille annettiin kerta-annoksina enintään 250 mikrogrammaa/kg. Palifermiinin kumuloitumista ei havaittu kolmena peräkkäisenä päivänä annettujen annosten jälkeen annostasoilla 20 ja 40 mikrogrammaa/kg/vrk (terveille tutkimushenkilöille) tai 60 mikrogrammaa/kg/vrk (aikuispotilaille) tai 40–80 mikrogrammaa/kg (pediatrisille potilaille). Yksilöiden välinen vaihtelu on suurta, ja variaatiokerroin (CV%) on puhdistuman (CL) osalta noin 50 % ja vakaan tilan jakautumistilavuuden (V_{ss}) osalta 60 %.

Palifermiinin farmakokinetiikassa ei havaittu eroja sukupuolten välillä. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min) ei vaikuttanut palifermiinin farmakokinetiikkaan. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) palifermiinin puhdistuma pieneni 22 % (n = 5). Loppuvaiheen munuaistaudissa (dialyysi välttämätön) palifermiinin puhdistuma pieneni 10 % (n = 6). Farmakokineettistä profiilia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Iäkkäät

Yhden annoksen tutkimuksessa palifermiinin puhdistuma oli noin 30 % pienempi kahdeksalla 66-73-vuotiaalla terveellä tutkimushenkilöllä, kun he saivat 90 mikrogramman/kg annoksen, kuin nuoremmilla tutkimushenkilöillä (≤ 65 vuotta), kun nuoremmat saivat 180 mikrogrammaa/kg. Näiden niukkojen tietojen perusteella ei voida antaa suosituksia annoksen muuttamisesta.

Pediatriset potilaat

Pienessä usean annoksen tutkimuksessa 1–16-vuotiaat pediatriset potilaat saivat 40, 60 tai 80 mikrogrammaa/kg/vrk kolmena päivänä ennen hematopoeettista kantasolusiirtoa ja kolmena päivänä sen jälkeen. Iällä ei ollut vaikutusta palifermiinin farmakokinetiikkaan, vaikka suurta vaihtelevuutta huomattiinkin arvioiduissa parametreissa. Systeeminen altistus ei vaikuttanut lisääntyvän annoksen suurenemisen myötä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehtyjen toksisuustutkimusten merkittävimmät löydökset liittyivät yleensä palifermiinin farmakologiseen vaikutukseen, erityisesti epiteelikudosten proliferaatioon.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa/yleisissä lisääntymistoksisuuskokeissa palifermiinilla oli systeemisiä toksisia vaikutuksia (kliinisiä löydöksiä ja/tai painon muutoksia) ja urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin/hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annostus oli 300 mikrogrammaa/kg/vrk tai suurempi. Lisääntymistoimintoihin/hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu, kun annostus oli enintään 100 mikrogrammaa/kg/vrk. Näiden haitattomien annosten (no observed adverse effect level, NOAEL) aikaansaama systeeminen altistus oli enintään 2,5-kertainen odotettuun kliiniseen altistukseen verrattuna.

Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta tutkittiin rotilla ja kaniineilla, ja näissä tutkimuksissa palifermiini aiheutti kehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä, poikuekoon pienenemistä ja/tai sikiön painon laskua) rotilla annostasolla 500 mikrogrammaa/kg/vrk ja kaniineilla annostasolla 150 mikrogrammaa/kg/vrk. Näillä annoksilla oli myös emoon kohdistuneita vaikutuksia (kliinisiä löydöksiä ja/tai muutoksia painossa/ravinnon kulutuksessa), mikä viittaa siihen, ettei palifermiinilla ollut selektiivistä alkion- tai sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksista vaikutusta kummallakaan lajilla. Haitallisia vaikutuksia alkion-/sikiönkehitykseen ei havaittu, kun annostus oli rotilla enintään 300 mikrogrammaa/kg/vrk ja kaniineilla enintään 60 mikrogrammaa/kg/vrk. Näiden NOAEL-annosten aikaansaama systeeminen altistus (AUC-arvon perusteella) oli rotilla enintään 9,7-kertainen ja kaniineilla 2,1-kertainen odotettuun kliiniseen altistukseen verrattuna. Peri- ja postnataalista kehitystä ei ole tutkittu.

Palifermiini on kasvutekijä, joka stimuloi ensisijaisesti epiteelisoluja KGF-reseptorin kautta. Pahanlaatuiset verisairaudet eivät ilmennä KGF-reseptoria. Sekundaaristen kasvainten riski on kuitenkin suurentunut solunsalpaajahoitoa ja/tai sädehoitoa saavilla potilailla, ja jotkut tällaiset kasvaimet voivat ilmentää KGF-reseptoreja. Teoriassa KGF-reseptorien ligandit saattavat siis stimuloida niitä. Hoidon ei havaittu lisäävän neoplastisten leesioiden ilmaantuvuutta rasH2-siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
Mannitoli
Sakkarosi
Polysorbaatti 20
Laimea kloorivetyhappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Jos laskimokanyylin aukipitämiseen on käytetty hepariinia, se on huuhdeltava natriumkloridiliuoksella ennen Kepivance-valmisteen antamista ja sen jälkeen, sillä palifermiinin on havaittu sitoutuvan hepariiniin *in vitro*.

6.3 Kestoaika

6 vuotta.

Käyttövalmis liuos: 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6,25 mg injektiokuiva-ainetta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa, alumiinisineti ja muovinen suojakansi (flip-off).

Pakkauksessa on 6 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kepivance on steriili valmiste, joka ei sisällä säilytysaineita, ja kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Kepivance liuotetaan 1,2 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä. Liuotin ruiskutetaan hitaasti Kepivance-injektiopulloon. Pullon sisältöä pyöritetään varovasti liuottamisen aikana. Älä ravista injektiopulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti.

Kepivance liukenee yleensä alle 5 minuutissa. Ennen kuin annat lääkkeen, tarkista silmämääräisesti, ettei liuoksen väri ole muuttunut eikä se sisällä hiukkasia. Kepivance-valmistetta ei saa antaa, jos liuoksessa havaitaan värimuutoksia tai hiukkasia.

Kepivance-valmisteen voidaan antaa lämmitä huoneenlämmössä enintään tunnin ajan ennen injektion antamista, mutta se on suojattava valolta. Jos Kepivance on ollut huoneenlämmössä yli tunnin, se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmistetai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/314/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kepivance 6,25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Palifermin

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6,25 mg palifermiinia.
Käyttövalmiiksi saatettu Kepivance sisältää 5 mg/ml palifermiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiini, mannitoli, sakkaroosi, polysorbaatti 20 ja laimea kloorivetyhappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

6 injektiopulloa, joissa on injektiokuiva-ainetta liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä käyttövalmis liuos jääkaapissa ja käytä se 24 tunnin kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/314/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kepivance 6,25 mg injektiokuiva-aine
Palifermin
IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6,25 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kepivance 6,25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten palifermiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeää tietoa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kepivance on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kepivance-valmistetta
3. Miten Kepivance-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kepivance-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kepivance on ja mihin sitä käytetään

Kepivance sisältää vaikuttavana aineena palifermiinia, joka on biotekniikan menetelmillä *Escherichia coli* -bakteereissa tuotettu valkuaisaine. Palifermiini kiihdyttää epiteelisoluiksi kutsuttujen solujen kasvua. Epiteelisolut verhoavat suun ja ruoansulatuskanavan limakalvoa ja muita kudoksia, kuten ihoa. Palifermiini toimii samalla tavalla kuin keratinosyyttikasvutekijä (KGF), jota elimistösi tuottaa luontaisesti pieniä määriä.

Kepivance-valmistetta käytetään suun limakalvotulehduksen eli mukosiitin (suun aristus, kuivuminen ja tulehdus) hoitamiseen. Suun limakalvotulehduksista on ilmennyt verisyöpähoitojen haittavaikutuksena.

Saat verisyövän hoitoon solunsalpaaja- ja sädehoitoa sekä autologisen hematopoeettisen kantasolusiirron (omasta elimistöstäsi otettuja verisoluja muodostavia soluja). Eräs näiden hoitojen haittavaikutuksista on suun limakalvotulehdus. Kepivance-valmistetta käytetään suun limakalvotulehduksen oireiden esiintymistiheyden pienentämiseen, keston lyhentämiseen ja vakavuuden lieventämiseen.

Kepivance-valmistetta voidaan antaa vain yli 18-vuotiaille aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kepivance-valmistetta

Älä käytä Kepivance-valmistetta

- jos olet allerginen palifermiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle tai *Escherichia coli* -bakteereissa tuotetuille valkuaisaineille.

Lapset ja nuoret

Kepivance-valmistetta ei suositella lapsille (0–18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja Kepivance

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kepivance-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia hepariini-nimisen lääkkeen kanssa. Kerro lääkärille, jos saat tai olet äskettäin saanut hepariinia.

Raskaus ja imetys

Kepivance-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi , jos

- olet raskaana
- epäilet olevasi raskaana tai
- suunnittelet raskautta.

Jos olet raskaana, älä käytä Kepivance-valmistetta, ellei se ole ehdottoman tarpeellista.

Ei tiedetä, erittyykö Kepivance ihmisen rintamaitoon. Älä käytä Kepivance-valmistetta, jos imetät.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

3. Miten Kepivance-valmistettä käytetään

Kepivance-hoitoa annetaan sellaisen lääkärin tai sairaanhoitajan valvonnassa, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

Normaali Kepivance-annos on 60 mikrogrammaa Kepivance-valmistetta painokiloa kohti vuorokaudessa. Tämä annos annetaan injektiona (ruiskeena) laskimoon.

Koska saat Kepivance-valmistetta

Saat Kepivance-valmistetta kolmena peräkkäisenä päivänä **ennen** solunsalpaajahoitoa ja sädehoitoa ja kolmena peräkkäisenä päivänä solunsalpaajahoidon ja sädehoidon **jälkeen**, siis yhteensä kuusi annosta.

Ennen solunsalpaajahoitoa ja sädehoitoa annettavat viimeiset kolme annosta on annettava vähintään 24–48 tuntia ennen näiden hoitojen aloittamista. Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon jälkeen annettavat ensimmäiset kolme annosta on annettava vähintään 7 päivää viimeisimmän Kepivance-annoksen jälkeen.

Tietoa Kepivance-valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja annostelusta on kohdassa ”Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille” tämä selosteen lopussa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleisiä (yli yhdellä käyttäjällä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat

- ihottuma, kutina ja punoitus (pruritus ja eryteema)
- suun tai kielen paksuuntuminen
- suun tai kielen värimuutokset
- yleistynyt turvotus (ödeema)
- käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus
- kipu
- kuume
- nivelsäryt (artralgia)

- makuaistin muutos
- veren lipaasi- ja amylaasiarvojen kohoaminen (ruoansulatusentsyymejä) (ei vaadi hoitoa ja arvot palautuvat yleensä normaalitasolle Kepivance-hoidon lopettamisen jälkeen).

Yleisiä (alle yhdellä käyttäjällä kymmenestä) haittavaikutuksia ovat

- suun kihelmöinti
- ihoalueen tummuminen (hyperpigmentaatio)
- silmäluomien turvotus
- huulten turvotus.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- kielen punoitus, nystyrät tai turvotus
- kasvojen ja suun turvotus
- emättimen turvotus tai punoitus
- käsien ja jalkojen ihoreaktio (kämmenten tai jalkapohjien pistely, puutuminen, kipu, turvotus tai punoitus)
- ihoalueen tummuminen (hyperpigmentaatio) ja
- allergiset reaktiot.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kepivance-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kepivance sisältää

- Vaikuttava aine on palifermiini. Yksi injektiopullo sisältää 6,25 mg palifermiiniä.
- Muut aineet ovat mannitoli, sakkaroosi, L-histidiini, polysorbaatti 20 ja laimea kloorivetyhappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kepivance on valkoista kuiva-ainetta, ja se toimitetaan injektiopulloissa. Pakkauksessa on 6 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kepivance on steriili säilöntäaineeton tuote, joka on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Kepivance liuotetaan 1,2 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuotin ruiskutetaan hitaasti Kepivance-injektiopulloon. Pullon sisältöä pyöritetään varovasti liuottamisen aikana. Älä ravista injektiopulloa äläkä heiluta sitä voimakkaasti.

Kepivance liukenee yleensä alle 5 minuutissa. Ennen kuin annat lääkkeen, tarkista silmämääräisesti, ettei liuoksen väri ole muuttunut eikä se sisällä hiukkasia. Kepivance-valmistetta ei saa antaa, jos liuoksessa havaitaan värimuutoksia tai hiukkasia.

Kepivance-valmisteen voidaan antaa lämmitä huoneenlämmössä enintään tunnin ajan ennen injektion antamista, mutta se on suojattava valolta. Jos Kepivance on ollut huoneenlämmössä yli tunnin, se on hävitettävä.

Käyttämätön tuote tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.